

IMPACTO CLINICO Y TRATAMIENTO DE BACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

**JOHANNA V. OSORIO PINZÓN.
MD, MSc, DTM&H**

Contenido

1. Aspectos generales
2. Impacto de la resistencia
3. Tratamiento
4. Conclusiones

Contenido

- 1. Aspectos generales**
2. Impacto de la resistencia
3. Tratamiento
4. Conclusiones

Consideraciones

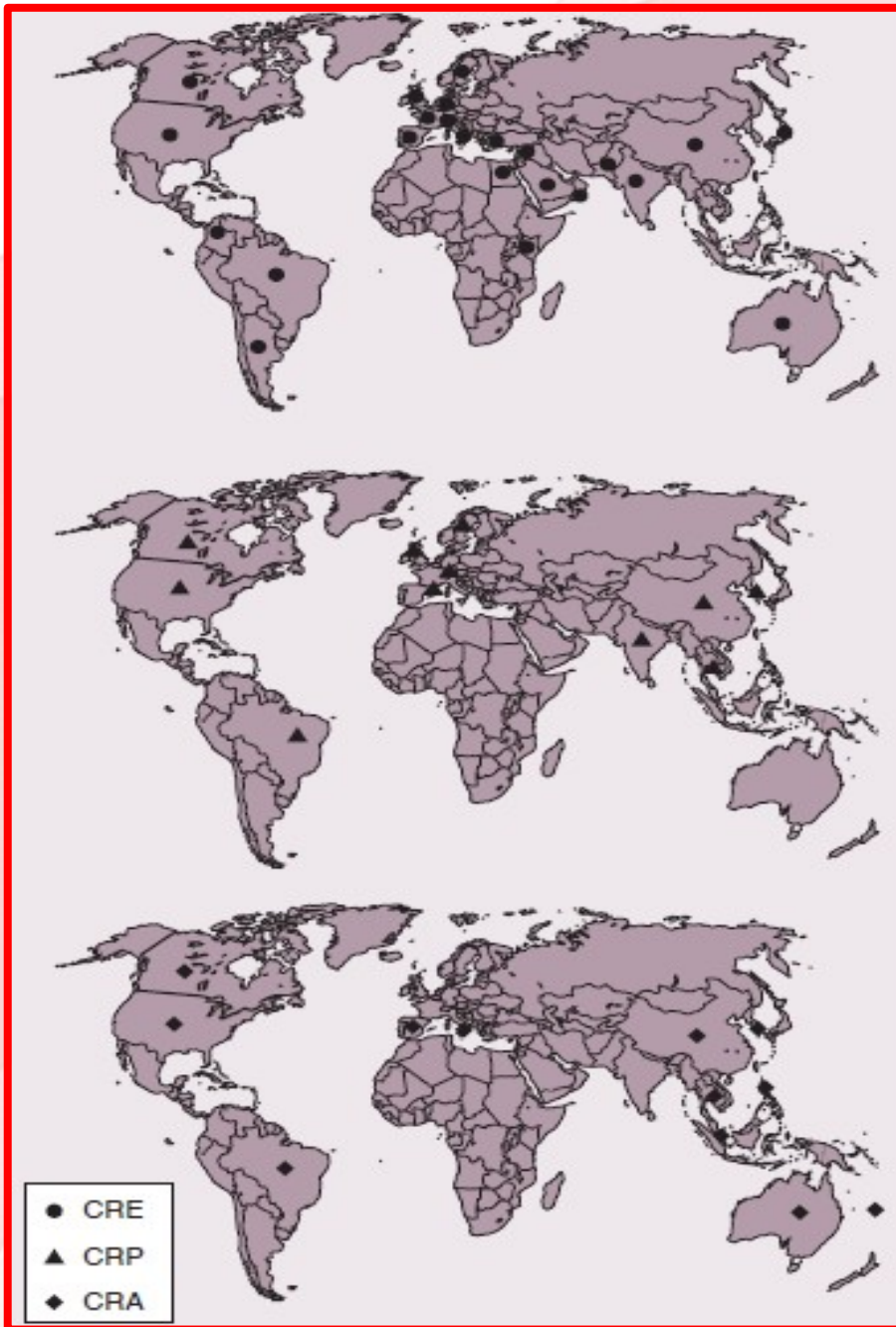
- ❑ β - lactámicos son considerados “*caballitos de batalla*” frente a infecciones severas
 - Espectro
 - Perfil de seguridad
- ❑ 80´ s: Carbapenémicos
- ❑ 90´ s: Carbapenemasas
- ❑ Aumento de fracasos terapéuticos y mortalidad relacionados con resistencia

Razones para la emergencia de resistencia antibiótica

- ❑ Prescripción indiscriminada de antibióticos
- ❑ Utilización de dosis subterapéuticas
- ❑ Falta de políticas y equipos bien conformados de control de infecciones
- ❑ Acceso público no controlado a los antibióticos
- ❑ Usos agrícolas y veterinarios de los antibióticos

Problema real

- ❑ Infecciones por *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* carbapenem resistentes:
 - Limitadas opciones terapéuticas
 - Baja tasa de éxito terapéutico
 - Estancia hospitalaria prolongada
 - Elevada mortalidad
 - Sobrecostos en la atención



Diseminación mundial de gram negativos resistentes a carbapenémicos

Apisarnthanarak A. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(2): 147-157

Carbapenemasas

Clasificación	Enzima	Microorganismo
Clase A (serin- β -lactamasas)	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Enterobacterias (menos común en <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>)
Clase B (metalo- β - lactamasas)	IMP, VIM, GIM, SPM, NDM-1	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. Enterobacterias
Clase D (serin- β -lactamasas)	OXA	<i>Acinetobacter</i> spp. (menos común en enterobacterias)

***Impacto clínico
Vs
perfil molecular...***

KPC

- ❑ Primero descritas en USA (1996), se expandieron desde la costa este al resto del país y alrededor del mundo
- ❑ *K. pneumoniae* → otras bacterias entéricas y no fermentadores
- ❑ Pacientes hospitalizados
 - Unidades de cuidado crónico
- ❑ Exposición a antibióticos

Metalobetalactamasas

- ❑ VIM-2: *P. aeruginosa* →
Klebsiella spp.
- ❑ NDM
 - Pacientes sanos
 - Identificada en fuentes de agua
 - Variedad de plásmidos
 - No hidroliza el aztreonam
 - 80% cepas portan diversos mecanismos de resistencia

OXA

❑ Clase D

❑ OXA 23

- Resistencia creciente en *A. baumannii*
- Alta capacidad hidrolítica

❑ OXA 48

- Plásmidos
- Gram negativos entéricos
- Diseminación desde medio oriente y norte de África a múltiples países

Carbapenemasas en Latinoamérica



Maya JJ. Expert Rev. Anti Infect Ther. 2013;11(7):657-667

Contenido

1. Aspectos generales
- 2. Impacto de la resistencia**
3. Tratamiento
4. Conclusiones

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello,¹ Pierluigi Viale,² Claudio Viscoli,³ Enrico Maria Trecarichi,¹ Fabio TumiETTO,² Anna Marchese,⁴ Teresa Spanu,⁵ Simone Ambretti,⁶ Francesca Ginocchio,³ Francesco Cristini,² Angela Raffaella Losito,¹ Sara Tedeschi,² Roberto Cauda,¹ and Matteo Bassetti^{3,7}

- ❑ Cohorte retrospectiva, 3 hospitales italianos
- ❑ Enero 2010 – junio 2011
- ❑ 125 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* -KPC
- ❑ Mortalidad 41.6%
 - Monoterapia (54.3% vs 34.1%, p=0.02)
 - Shock Séptico (OR 7.17; IC 95% 1.65–31.03; p= .008)
 - Terapia inicial inapropiada (OR: 4.17; IC 95% 1.61–10.76; p=0.003)
 - APACHE III (OR: 1.04, 95% CI: 1.02–1.07, p < .001); Tumbarello M. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(7):943–50

Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment

O. Zarkotou¹, S. Pournaras², P. Tselioti³, V. Dragoumanos⁴, V. Pitiriga⁵, K. Ranellou⁵, A. Prekates³, K. Themeli-Digalaki¹ and A. Tsakris⁵

- ❑ Bacteriemia por *K. pneumoniae* KPC, mayo 2008 a mayo 2010 (Grecia).
 - Caso: muerte por Bacteriemia
 - Control: sobreviviente
- ❑ 53 pacientes
- ❑ Mortalidad global 52.8%, atribuible 34%
 - Edad ($p < 0.001$)
 - APACHE II ($p < 0.001$)
 - Tto antibiótico inapropiado ($p < 0.001$)

Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens

Zubair A. Qureshi,^a David L. Paterson,^{a,b} Brian A. Potoski,^{a,c} Mary C. Kilayko,^d Gabriel Sandovsky,^d Emilia Sordillo,^{d,e} Bruce Polsky,^{d,e} Jennifer M. Adams-Haduch,^a and Yohei Doi^a

- ❑ Cohorte retrospectiva, 2 centros USA
 - ❑ 41 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* -KPC
 - ❑ 78% adquiridas en el hospital
 - ❑ Mortalidad global 39%
 - ❑ Mortalidad 28 días
 - 13.3 Vs 57.8%
- (terapia combinada Vs monoterapia p=0.01)

Qureshi Z. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56:2108-2113

RESEARCH ARTICLE

Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Seven Latin American Countries

Maria Virginia Villegas^{1*}, Christian J. Pallares^{1,2}, Kevin Escandón-Vargas¹, Cristhian Hernández-Gómez¹, Adriana Correa¹, Carlos Álvarez³, Fernando Rosso⁴, Lorena Matta⁵, Carlos Luna⁶, Jeannete Zurita⁷, Carlos Mejía-Villatoro⁸, Eduardo Rodríguez-Noriega⁹, Carlos Seas¹⁰, Manuel Cortesía¹¹, Alfonso Guzmán-Suárez¹², Manuel Guzmán-Blanco¹²



- ❑ Estudio multicéntrico internacional
- ❑ 7 países, 11 hospitales
- ❑ Julio 2013 – Noviembre 2014
- ❑ Infección del torrente sanguíneo por enterobacterias productoras (EPC) y no productoras de carbapenemasas
 - 255 aislamientos, 53 EPC (x PCR)
 - *K. pneumoniae*
 - 66% infecciones adquiridas en el hospital
 - Colistin, tigeciclina, amikacina antibióticos más activos
 - Mortalidad 64% vs. 30%, $p < 0.001$

Impact of carbapenem resistance on epidemiology and outcomes of nonbacteremic *Klebsiella pneumoniae* infections

Pamela Ny PharmD^a, Paul Nieberg MD^b, Annie Wong-Beringer PharmD, FIDSA^{a,c,*}

- ❑ Casos y controles anidado, 2011 - 2013.
- ❑ Caso: Neumonía (21) o ITU (27) por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KPRC)
 - Procedencia unidades de cuidado crónico (77% vs 29%; $p < 0.01$)
 - Traqueostomía (29% vs 0%; $p < 0.001$)
 - Úlceras de decúbito (69% vs 17%; $p < 0.01$)
 - APACHE II (mediana 21.5 vs 14; $p = 0.02$),
 - Requerimiento UCI (54% vs 31%; $p = 0.04$).
 - Infección previa por BLEE (23% vs 6%; $p = 0.04$)

Ny P. American Journal of Infection Control.

2015;43:106-8

Impact of carbapenem resistance on epidemiology and outcomes of nonbacteremic *Klebsiella pneumoniae* infections

Pamela Ny PharmD^a, Paul Nieberg MD^b, Annie Wong-Beringer PharmD, FIDSA^{a,c,*}

❑ Pacientes con infección por KPRC

- Hospitalización más prolongada
 - 13 Vs 9 días
- Readmisión
 - 32 Vs 19%
- Mortalidad
 - Hospitalaria: 14 Vs 10%
 - Neumonía 24 Vs 14%
 - 90 días: 29 Vs 15%

Impact of carbapenem resistance on clinical and economic outcomes among patients with *Acinetobacter baumannii* infection in Colombia

E. V. Lemos^{1,2}, F. P. de la Hoz¹, N. Alvis³, T. R. Einarson⁴, E. Quevedo², C. Castañeda^{1,2}, Y. Leon⁵, C. Amado⁶, O. Cañon⁷ and K. Kawai⁸

- ❑ Estudio prospectivo multicéntrico (3)
- ❑ UCI
- ❑ Abril 2006 - abril 2010
- ❑ Mortalidad, estancia hospitalaria, costos
- ❑ 165 pacientes, 63% *A. baumannii* resistente a carbapenémicos

Lemos E. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 174-180

Impact of carbapenem resistance on clinical and economic outcomes among patients with *Acinetobacter baumannii* infection in Colombia

E. V. Lemos^{1,2}, F. P. de la Hoz¹, N. Alvis³, T. R. Einarson⁴, E. Quevedo², C. Castañeda^{1,2}, Y. Leon⁵, C. Amado⁶, O. Cañon⁷ and K. Kawai⁸



Cost (US\$)	Unadjusted		p ^b	Adjusted ^a		Mean difference (95% CI)	p
	Carbapenem-resistant, Mean ± SD	Carbapenem-susceptible, Mean ± SD		Carbapenem-resistant, Mean (95% CI)	Carbapenem-susceptible, Mean (95% CI)		
Total cost	11 822 ± 7334	7178 ± 3938	<0.001	11 359 (10 053–12 483)	7049 (6206–8021)	4309 (2819–5645)	<0.001
Hospital-related cost	7726 ± 4458	4704 ± 3287	<0.001	7596 (6736–8440)	4539 (3824–5291)	3057 (1943–4134)	<0.001
Cost of antimicrobials	4096 ± 4026	2475 ± 2042	0.002	3657 (3069–4159)	2520 (2009–3073)	1137 (386–1894)	0.002

Days

Risk factors and clinical significance of bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant only to carbapenems

Chia-Hsin Lee ^a, Ting-Yi Su ^a, Jung-Jr Ye ^a, Po-Chang Hsu ^a, An-Jing Kuo ^{b,c}, Ju-Hsin Chia ^{b,c}, Ming-Hsun Lee ^{a,*}

- ❑ Casos y controles, 6 años
- ❑ Caso: aislamiento en hemocultivos de *P. aeruginosa* **únicamente** resistente a carbapenémicos (PAURC)
- ❑ 25 casos, 50 controles
- ❑ Exposición a carbapenémicos, factor de riesgo desarrollo de bacteremia por PAURC
- ❑ Mortalidad 72.0% Vs 26.0% ($p < 0.001$)
 - 50% de los que fallecieron recibieron carbapenémico como terapia inicial

Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections

Kuan-Yin Lin ^a, Tsai-Ling Lauderdale ^b, Jann-Tay Wang ^{a,b,*},
Shan-Chwen Chang ^a

- ❑ Casos y controles multicéntrico (5)
- ❑ Programa de vigilancia (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance)
- ❑ 2000-2010
- ❑ Identificación de carbapenemasas (PCR)
- ❑ *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos 10,2%

Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections

Kuan-Yin Lin ^a, Tsai-Ling Lauderdale ^b, Jann-Tay Wang ^{a,b,*},
Shan-Chwen Chang ^a

- ❑ Colistin antibiótico más efectivo
- ❑ PCR 82 aislamientos de cada grupo
 - VIM 18.3%
 - Exposición a quinolonas factor de riesgo
- ❑ Tracto urinario
- ❑ Mortalidad 23.8%
 - Estancia en UCI
 - Terapia antifúngica
 - Presencia de dispositivos invasivos

Contenido

1. Aspectos generales
2. Impacto de la resistencia
- 3. Tratamiento**
4. Conclusiones

Medidas de control

- ❑ “*Bundles*” de control de infecciones
 - Higiene de manos
 - Aislamiento de contacto
 - Limpieza ambiental
 - Vigilancia activa
 - Cohortización de pacientes
 - Educación a los trabajadores de la salud
 - Supervisión de adherencia a guías
 - Uso prudente de antibióticos
 - Restricción de carbapenémicos

Tratamiento

- ❑ Resurgimiento de Polimixina B y Colistin
 - Nefrotoxicidad
- ❑ Tigeciclina
 - Alto volumen de distribución
- ❑ Fosfomicina
 - ITU
- ❑ Aminoglucósidos?
- ❑ Ceftazidime/avibactam
- ❑ Terapia combinada
 - Carbapenémico (altas dosis, infusión prolongada) + Polimixina o Tigeciclina
 - Polimixina + Tigeciclina

Terapia combinada y mortalidad

- ❑ 125 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* -KPC
- ❑ Mortalidad 41.6%
 - Monoterapia (54.3% vs 34.1%, $p=0.02$)
 - Terapia combinada
 - Meropenem + Tigeciclina + Colistin (OR 0.11; IC 95% 0.02-0.69; $p= 0.01$), supervivencia a 30 días 87.5%
 - Tigeciclina + Colistin supervivencia a 30 días 69.7%

+ sobre terapia combinada

□ Qureshi et al. Mortalidad 28 días

➤ 13.3 Vs 57.8%

(terapia combinada Vs monoterapia $p=0.01$)

➤ Terapia combinada factor independiente asociado con menor mortalidad (OR 0.07; IC 95% 0.009-0.71; $p = 0.02$)

□ Daikos et al. 205 pacientes con infección del torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* KPC. Mortalidad

➤ 44.4% Vs 27.2%; $p = 0.018$

➤ 19% si la combinación incluía un carbapenem

Qureshi Z. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011;55(11):2511-2514.
Daikos G. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(4):2322-2328

Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria

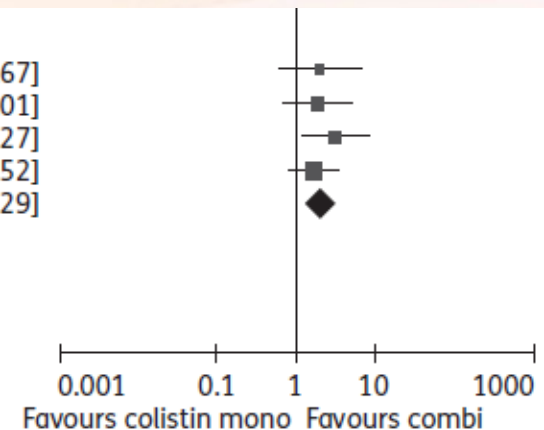
Mical Paul^{1*}, Yehuda Carmeli², Emanuele Durante-Mangoni³, Johan W. Mouton⁴, Evelina Tacconelli⁵, Ursula Theuretzbacher⁶, Cristina Mussini⁷ and Leonard Leibovici^{8,9}

- Metaanálisis de 16 estudios comparando monoterapia con Colistin Vs combinaciones basadas en Colistin y otros

1.1.6 Mixed comparators

Simsek 2012 Ab	10	20	10	31	15.3%	2.10 [0.66, 6.67]
Tumbarello 2012 Ab	11	22	27	79	22.3%	1.93 [0.74, 5.01]
Daikos 2014 Ab	12	22	28	103	22.8%	3.21 [1.25, 8.27]
Batirel 2014 Ab	16	36	68	214	39.6%	1.72 [0.84, 3.52]
Subtotal (95% CI)		100		427	100.0%	2.10 [1.33, 3.29]

Total events 49 133
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.11$, $df = 3$ ($P = 0.77$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 3.21$ ($P = 0.001$)



Paul M. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 2305-2309

Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis

Wentao Ni^a, Xuejiu Cai^a, Chuanqi Wei^a, Xiuzhen Di^b, Junchang Cui^{a,*}, Rui Wang^b, Youning Liu^a

- ❑ 19 estudios de cohorte controlados y 6 no controlados. 1086 pacientes
- ❑ **No se encontraron diferencias** en mortalidad global (OR 0.79; IC 95%, 0.58-1.08; $p = 0.15$), respuesta clínica (OR 1.24; IC 95%, 0.61-2.54; $p = 0.55$) ni respuesta microbiológica (OR 0.59; IC 95%, 0.26-1.36; $p = 0.22$) entre polimixina y el grupo control
- ❑ La mortalidad al día 28 fue más baja en el grupo que recibió **polimixina como parte de una terapia combinada** frente a monoterapia (OR, 0.36; IC 95%, 0.19-0.68; $p \leq 0.01$)

Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

A Systematic Review and Meta-Analysis

Wentao Ni, MD, Yuliang Han, MD, Jie Liu, MD, Chuanqi Wei, MD, Jin Zhao, MD, Junchang Cui, MD, Rui Wang, PhD, and Youning Liu, MD

- ❑ 21 estudios de cohorte controlados y 5 no controlados.
- ❑ **No se encontraron diferencias** en mortalidad global (OR 0.96; IC 95%, 0.75-1.22; $p = 0.73$), respuesta clínica (OR 0.58; IC 95%, 0.31-1.09; $p = 0.09$) ni respuesta microbiológica (OR 0.46; IC 95%, 0.5-1.44; $p = 0.18$) entre Tigeciclina y el grupo control
- ❑ La mortalidad al día 28 fue más baja en el grupo que recibió **Tigeciclina como parte de una terapia combinada** frente a monoterapia (OR, 0.59; IC 95%, 0.39-0.88; $p = 0.01$)

Medicine.
2016;95(11):e3126

Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol

- ❑ Estudio abierto, aleatorizado, controlado
- ❑ 6 centros en Israel, Grecia e Italia
- ❑ Infecciones por gram negativos resistentes a carbapenémicos
 - Neumonía asociada a VM
 - Sepsis urinaria
 - Infección del torrente sanguíneo
- ❑ Tamaño de muestra calculado 360 pacientes

Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol

- ❑ **Desenlace Primario: éxito terapéutico al día 14**
 - Supervivencia, estabilidad hemodinámica
 - Estabilidad o mejoría de parámetros respiratorios para pacientes con neumonía
 - Cura microbiológica para bacteremia y mejoría de SOFA
- ❑ **Desenlace Secundario al día 14 y 28**
 - Mortalidad, otros aspectos clínicos y seguridad

Dickstein Y. BMJ Open
2016;6:e009956

❑ Actualmente 240 pacientes reclutados 25

Contenido

1. Aspectos generales
2. Impacto de la resistencia
3. Tratamiento
- 4. Conclusiones**

- ❑ La resistencia a los carbapenémicos hace parte de una realidad compleja, que genera un impacto deletéreo en los desenlaces clínicos, limita las opciones terapéuticas e incrementa los costos de la atención
- ❑ Las medidas de control de infecciones, el uso prudente de antibióticos y la educación a los profesionales de la salud, son fundamentales para su contención
- ❑ En tanto se disponga de otras opciones, se recomienda la terapia antibiótica combinada para el tratamiento de infecciones por gram negativos resistentes a carbapenémicos

GRACIAS!

